

**(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG**

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Februar 2002 (28.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/15907 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/44,**
A61P 27/16

CU, CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE01/03091

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. August 2001 (10.08.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 48 969.9 23. August 2000 (23.08.2000) DE

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: **MÜLLER-SCHWEFE, Gerhard** [DE/DE];
Kastanienallee 62, 72092 Heiningen (DE).

(74) Anwalt: **RÜGER, BARTHELT & ABEL**; Webergasse 3,
73728 Esslingen (DE).



(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

WO 02/15907 A1

(54) Title: USE OF FLUPIRTINE TO TREAT TINNITUS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON FLUPIRTIN ZUR TINNITUSBEHANDLUNG

(57) Abstract: The invention relates to the use of flupirtine to treat tinnitus.

(57) Zusammenfassung: Es ist die Verwendung von Flupirtin zur Behandlung von Tinnitus beschrieben.

Verwendung von Flupirtin zur Tinnitusbehandlung

Extreme Schmerzen, die durch Verletzungen hervorgerufen werden, können ebenso zu chronischen Schmerzen führen, wie durch beispielsweise entzündliche Vorgänge verursachte Schmerzen geringerer Intensität. Dabei wird davon ausgegangen, dass an den Nervenzellen des zentralen Nervensystems neuroplastische Vorgänge ablaufen. Diese verändern beteiligte neuronale Zellen. Die Zellen beginnen entweder sehr empfindlich für schwache Reize zu werden oder selbst Signale auszusenden, ohne dass von außen triggernde Signale ankommen.

Sobald diese Veränderung eingetreten ist, nimmt der Patient weiterhin Schmerzen wahr, obwohl der ursprünglich schmerzauslösende Reiz nicht mehr vorhanden ist. Es entsteht eine Art Schmerzgedächtnis in Form einer Regelschleife, die sich selbst stabilisiert.

Der äußere Schmerzreiz führt zu einer Ausschüttung von Glutamat und Substanz P. Das Glutamat bindet an Rezeptoren der Zellmembran und ermöglicht das vermehrte Einströmen von Ca^{2+} -Ionen in die Nervenzelle. Die Substanz P aktiviert sekundäre Botenstoffe.

Hierdurch werden Reaktionen im Sekunden- und Minutenbereich beobachtet. Es treten auch über Stunden oder Tage zu beobachtende Veränderungen auf, von denen angenommen wird, dass sie an der Expression von Genen beteiligt sind, beispielsweise von Immediate Early Gens (IEGs). Die IEGs schalten bestimmte Zielgene ein, die Ionenkanäle an der Zellmembran, Rezeptoren, Neurotransmittersubstanzen sowie sekundäre Botenstoffe erzeugen. Dadurch treten Veränderungen der Neuronen auf, in Gestalt zusätzlicher Membranrezeptoren, und es steht auch eine erhöhte Menge an Neurotransmittern zur Verfügung.

Nach den heutigen Kenntnissen ist an dieser Entstehung chronischer Schmerzen unter anderem der MNDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor) beteiligt. Es handelt sich hierbei um einen Calcium-Ionenkanal, der im Ruhezustand durch ein Mg^{2+} -Ion versperrt ist, das das Einströmen von Ca^{2+} -Ionen verhindert. Diese Magnesiumionen, auch Magnesiumblock bezeichnet, wirken gleichsam als Stöpsel für den Calciumionenkanal.

Bei einer Depolarisation der Zellmembran, beispielsweise durch Glutamat oder elektrische Signale verschwindet der Magnesiumblock und es können Ca^{2+} -Ionen in erhöhtem Maße in die Zelle einströmen.

Der erhöhte Calciumspiegel erhöht kurz gesagt die „Reizbarkeit“ der Zelle. Es kann eine Signalverstärkung für die neuronalen Reize auftreten bis hin zu einer autonomen Signalerzeugung ohne einen von außen kommenden Reiz. In einem Rückkopplungsmechanismus wird so das Schmerzgedächtnis stabilisiert. Die bisherigen Therapien zur Behandlung von chronischen Schmerzen gehen von der Annahme aus, dass in der Rückkopplungsschleife eine Abschwächung erfolgen muss, damit die veränderten Zellen ihr Verhalten vergessen und den normalen Zustand zurückkehren.

Zu diesem Zweck werden Wirkstoffe verabreicht, die das Ausströmen von Kalium-Ionen durch Kalium-Ionenkanäle verstärken, wenn die Zellmembran ihr Ruhepotenzial erreicht hat. Das Ausströmen von Kalium-Ionen hat eine Hyperpolarisation der Zellmembran zur Folge, wodurch umgekehrt das Einströmen von Ca^{2+} -Ionen verhindert wird. Dadurch verringert sich das Signalpotential und die Zelle beginnt in den Normalszustand zurückzukehren, indem sie eine normale Reizempfindlichkeit zeigt.

Ein geeigneter Wirkstoff der Neuronen gegen übermäßiges Einströmen von Ca^{2+} -Ionen schützt, ist Flupiritin (Ethyl-N-[2-amino-6-(4-fluor-phenylmethylamino)pyridin-3-yl]cabamat). Dieser Wirkstoff öffnet die sogenannten "einwärts gerichteten K^+ -Kanäle" und ermöglicht so einen Ausstrom von Kaliumionen, wodurch die Zelle entsprechend polarisiert wird. Die Hyperpolarisation der Zellmembran infolge der ausgestromten K^+ -Ionen deaktiviert bzw. verhindert die Aktivierung der MNDA-Rezeptoren durch eine Stabilisierung des Mg^{2+} -Blocks und schützt somit die Zelle vor dem Einstrom von Ca^{2+} -Ionen, wie dies bei exzessiver neuronaler Erregung auftritt.

Der Erfinder ist von der Annahme ausgegangen, dass dem Tinnitus eine ähnliche neuronale Lern- und Regelschleife zugrunde liegt, die dazu führt, dass der Patient ständig ein entsprechendes akustisches Signal wahrnimmt, obwohl am Außenohr kein entsprechender von außen kommender Schallreiz auftritt. Es wird vermutet, dass an den Nervenzellen der Hörbahn ähnliche oder gleiche neuroplastische Veränderungen stattfinden wie sie für die Schmerzchronifizierung bereits untersucht und beschrieben sind.

Die Untersuchungen darüber, wie einzelnen das Signalgedächtnis wirksam ist, sind noch nicht abgeschlossen. Vermutlich aber sind ähnliche Mechanismen wirksam, wie bei Schmerzchronifizierung.

Neuronale Zellen, die für die akustische Wahrnehmung zuständig sind, werden vermutlich bei Tinnitus in einen Zustand überführt, der dem Zustand sensibler (afferent) neuronaler Zellen im Zustand der Schmerzchronifizierung entspricht und als "Wind-up" bezeichnet wird. Bei der Schmerzchronifizierung sind die bekannten Auslöser sehr heftige oder wiederholte Schmerzinformationen.

Bei akustischen Reize verarbeitenden Nervenzellen kann dies Traumatisierung durch extreme Schallereignisse oder länger andauernde Geräuschbelästigung von geringer Intensität sein. Ursachen können auch Mängelerscheinungen infolge von Sauerstoffmangel und Ernährungsmangel sein, z.B. Durchblutungsstörung durch Stress, Entzündungen, Schlaganfall oder Anders. Die Mängelerscheinungen führen auch zur Glutamatausschüttung mit den oben erwähnten Folgen.

Die bisherigen Untersuchungen an über 90 Patienten mit akutem, subakutem oder chronischem Tinnitus führten bei 70 % zu einem vollständigem Verschwinden des Tinnitus. Die notwendige Behandlungszeit betrug 14 Tage bis zu sechs Monaten.

Bei den übrigen Patienten ist eine deutliche Verbesserung eingetreten. Die Verbesserung blieb auch nach dem Absetzen des Wirkstoffs.

Nach den Ergebnissen ist zu vermuten, dass die Therapiedauer bis zum Erfolg mit der Dauer der Erkrankung korreliert ist, d.h. eine längere Erkrankung erfordert eine längere Therapie. Analog zu den Erfahrungen mit chronifizierten Schmerzen ist davon auszugehen, dass einige Patienten eine Langzeittherapie benötigen.

Der Wirkstoff Flupirtin kann oral, rektal, intravenös oder intramuskulär (systemisch) verabreicht werden. Die verwendeten Dosen liegen im Bereich wie sie auch zur Behandlung chronischer Schmerzen eingesetzt werden. Die Dosen liegen zwischen 200 mg und 600 mg pro 24 Stunden. Sie werden in drei bis vier Portionen pro Tag im Abstand von ca. 6 bis 8 Stunden dargereicht.

Eine weitere mögliche Applikationsform ist die lokale Gabe an Nervenzellen der Hörbahn über Mikropumpensysteme.

Die Behandlung mit Flupirtin kann und sollte gleichzeitig mit der Behandlung der Ursachen für den Tinnitus beginnen. Der gleichzeitige Behandlungsbeginn vermeidet "Lerneffekte", die den Tinnitus verstärken oder aufrecht erhalten, d. h. chronisch werden lassen. Bei bereits chro-

nischem Tinnitus vermag der Wirkstoff und/oder das Therapieprinzip entstandene neuroplastische Veränderungen rückgängig zu machen.

Ansprüche:

1. Verwendung eines Wirkstoffs bei der Behandlung von Tinnitus, wobei der Wirkstoff einen begünstigenden Einfluss auf das Ausströmen von Kalium-Ionen aus einer Nervenzelle aufweist, um den Calcium-Ionen-Einstrom zumindest zu vermindern.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ein zumindest mittelbar wirkender NMDA-Antagonist (glutamtergener N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor) ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff die einwärts gerichteten K⁺-Kanäle öffnet.
4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff einer Depolarisation einer neuronalen Zelle entgegenwirkt.
5. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Ethyl-N-[2-amino-6-(4-fluor-phenylmethylamino)pyridin-3-yl]cabamat (Flupirtin) ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	Application No
PC, vL	01/03091

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/44 A61P27/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WOLF, E.: "Tinnituspatienten profitieren von Analgetikum" PHARMAZEUTISCHE ZEITUNG, vol. 145, no. 12, 23 March 2000 (2000-03-23), page 42 XP002183970 the whole document ---	5
A	US 5 276 026 A (BARRISH JOEL C ET AL) 4 January 1994 (1994-01-04) abstract column 1, line 9 - line 10 column 3, line 48 ---	5 -/-

 Further documents are listed in the continuation of box C.

 Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

26 November 2001

18/12/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Taylor, G.M.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PL 01/03091

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 768 086 A (PFIZER) 16 April 1997 (1997-04-16) abstract page 2, line 3 – line 12 claims 1-10 ----	5
P,A	WO 01 01970 A (COX BRIAN ; DUPERE JOSEPH (GB); GLAXO GROUP LTD (GB); BURBIDGE STEP) 11 January 2001 (2001-01-11) abstract page 1, line 3 – line 4 page 1, line 13 – line 14 page 2, line 1 – line 3 page 2, line 10 – line 13 claim 6 -----	5

ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

Continuation of box I.2

Relevant patent claims 1-4 relate to a product characterised by worthwhile properties, namely
“whereby the active ingredient has a beneficial influence....to avoid”(claim 1);
“an at least indirectly acting NMDA antagonist”(claim 2);
“the active ingredient opens the inward K channel”(claim 3);
“the active ingredient antagonises a depolarisation of a neuronal cell”(claim 4).

For this reason the patent claims comprise all those products, which exhibit this peculiarity or quality, whereas the description of the patent application provides support under the terms of PCT Article 5 for only a limited number of such products. In the case in question, the patent claims lack the corresponding support or the patent application lacks the necessary disclosure to such a degree that a meaningful search appears impossible to conduct with respect to the entire scope for which protection is sought.

Nevertheless, the patent claims also lack the clarity required in PCT Article 6, whereby an attempt was made to define the substance in terms of the desired effect. This absence of clarity is such that it makes it impossible to conduct a meaningful search with respect to the entire scope for which protection is sought. For this reason, the search was directed at those sections of the patent claims which can be regarded as clear, supported and disclosed in the above sense, namely those sections relating to the use of flupirtine for the treatment of tinnitus.

It is further noted that the application presents no support for the desired mode of action. Neither in vitro nor in vivo data are presented, it is merely mentioned that a treatment with flupirtine was successful (compare page 5, lines 1-5), where it is “to be presumed that the duration of therapy is correlated with the duration of the disease state until success is achieved”(page 5, lines 11-13). There is thus only support for the use of flupirtine.

The applicant is reminded that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	ation No
PCT/US 03091	

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 5276026	A	04-01-1994	US	5202486 A		13-04-1993
EP 0768086	A	16-04-1997	AU	697679 B2		15-10-1998
			AU	6563596 A		20-03-1997
			CA	2185512 A1		16-03-1997
			CN	1149454 A		14-05-1997
			EP	0768086 A1		16-04-1997
			JP	3038155 B2		08-05-2000
			JP	9124482 A		13-05-1997
			US	5716961 A		10-02-1998
WO 0101970	A	11-01-2001	AU	5557700 A		22-01-2001
			WO	0101970 A2		11-01-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Ktenzeichen
P /03091

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes
IPK 7 A61K31/44 A61P27/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WOLF, E.: "Tinnituspatienten profitieren von Analgetikum" PHARMAZETISCHE ZEITUNG, Bd. 145, Nr. 12, 23. März 2000 (2000-03-23), Seite 42 XP002183970 das ganze Dokument ---	5
A	US 5 276 026 A (BARRISH JOEL C ET AL) 4. Januar 1994 (1994-01-04) Zusammenfassung Spalte 1, Zeile 9 – Zeile 10 Spalte 3, Zeile 48 ---	5 -/--

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- ° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. November 2001

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

18/12/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Taylor, G.M.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte	Wktenzeichen
PC 1, DL u.	/03091

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEGEMEINE UNTEHLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 768 086 A (PFIZER) 16. April 1997 (1997-04-16) Zusammenfassung Seite 2, Zeile 3 – Zeile 12 Ansprüche 1-10 -----	5
P,A	WO 01 01970 A (COX BRIAN ; DUPERE JOSEPH (GB); GLAXO GROUP LTD (GB); BURBIDGE STEP) 11. Januar 2001 (2001-01-11) Zusammenfassung Seite 1, Zeile 3 – Zeile 4 Seite 1, Zeile 13 – Zeile 14 Seite 2, Zeile 1 – Zeile 3 Seite 2, Zeile 10 – Zeile 13 Anspruch 6 -----	5

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-4

Die geltenden Patentansprüche 1-4 beziehen sich auf ein Produkt, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich

"wobei der Wirkstoff einen begünstigenden Einfluss ... zu vermindern" (Anspruch 1);
 "ein zumindest mittelbar wirkender NMDA-Antagonist" (Anspruch 2);
 "der Wirkstoff die einwärts gerichteten K-Kanäle öffnet" (Anspruch 3);
 "der Wirkstoff einer Depolarisation einer neuronalen Zelle entgegenwirkt" (Anspruch 4).

Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint.

Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Produkt über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Verwendung von Flupirtin zur Behandlung von Tinnitus.

Ausserdem wird gemerkt, dass die Anmeldung keine Stütze für die bestrebten Wirkungsmechanismen darstellt. Es werden weder *in vitro* noch *in vivo* Versuche vorgelegt, lediglich wird erwähnt, dass eine Behandlung durch Flupiridin erfolgreich war (vgl. hierzu S. 5, Ze. 1-5), woraufhin "zu vermuten" ist, "dass die Therapiedauer bis zum Erfolg mit der Dauer der Erkrankung korreliert ist" (S. 5, Ze. 11-13). Es besteht daher Stütze lediglich für die Verwendung von Flupirtin.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

					Inter 	atenzeichen
Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung	
US 5276026	A	04-01-1994	US	5202486 A	13-04-1993	
EP 0768086	A	16-04-1997	AU	697679 B2	15-10-1998	
			AU	6563596 A	20-03-1997	
			CA	2185512 A1	16-03-1997	
			CN	1149454 A	14-05-1997	
			EP	0768086 A1	16-04-1997	
			JP	3038155 B2	08-05-2000	
			JP	9124482 A	13-05-1997	
			US	5716961 A	10-02-1998	
WO 0101970	A	11-01-2001	AU	5557700 A	22-01-2001	
			WO	0101970 A2	11-01-2001	